A Monsieur le Dr. Kupeler
hommage de respectueuse
Considération

Guérard

25939/P

DES INDUCTIONS

que la thérapeutique peut tirer

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DES MÉDICAMENTS.

Faculté de Médecine de Paris.

CONCOURS

POUR UNE CHAIRE

de Matière médicale et de Thérapeutique.

DES INDUCTIONS

QUE LA THÉRAPEUTIQUE PEUT TIRER

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DES MÉDICAMENTS.

THÈSE

présentée et soutenue le 3 juin 1839

PAR ALPH. GUÉRARD,

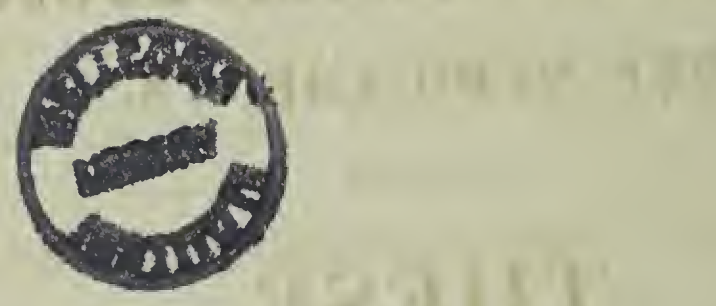
Docteur en médecine, agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital St-Antoine, membre du conseil de salubrité, etc.

... Experientia judicandæ medicamentorum facultates, idque tum in iis, qui inculpata sanitate fruuntur, illis utendo, tum in iis qui, quoad fieri licet, quam maximè simplicibus tenentur morbis.
GALENUS, *De simplic. medicam. temperamentis ac facultatibus*. L. III, cap. X.

PARIS.

IMPRIMERIE ET FONDERIE DE FÉLIX LOCQUIN ET COMPAGNIE,
16, RUE N.-D.-DES-VICTOIRES.

1839



DES INDUCTIONS

que la thérapeutique peut tirer

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DES MÉDICAMENTS.

INTRODUCTION.

Parmi les sources auxquelles le médecin peut puiser, pour arriver à déterminer la valeur thérapeutique des substances médicamenteuses, l'expérimentation sur l'homme ou sur les animaux en état de santé, doit être considérée comme l'une des plus fécondes. Mais, d'un autre côté, il ne faut pas perdre de vue, qu'avant d'être introduits définitivement dans la science, les résultats, qui en proviennent, demandent à être soumis à l'analyse la plus sévère.

C'est à la démonstration de cette importante vérité, que nous consacrerons tous nos efforts, dans le cours de cette dissertation.

Pour atteindre le but que nous nous proposons, nous diviserons notre sujet en trois sections. Dans la première, nous chercherons à fixer les conditions qu'il est indispensable de remplir, pour établir l'opportunité, l'*institution* de l'expérience : et en effet, « il ne

» suffit pas de dire qu'on a fait telle ou telle expé-
» rience, il faut nécessairement exposer comment elle
» a été *instituée*, comment elle a été exécutée, sans
» quoi la science est en droit de ne pas l'admettre, sur-
» tout si son résultat est en contradiction avec ce que
» l'analogie avait permis d'établir (1). »

La seconde section sera consacrée aux inductions de diverses sortes, que la thérapeutique peut tirer de l'action physiologique des médicaments, c'est à dire, *des modifications tant fonctionnelles qu'organiques qu'ils impriment à l'économie, celle-ci étant supposée en état de santé parfaite, au commencement de l'expérience.*

Enfin, la troisième et dernière section comprendra les applications des données fournies par le chapitre précédent, au traitement des maladies.

Nous ne pouvons trop regretter la disproportion qui existe entre l'immense et important sujet, qui nous est échu par le sort, et le temps circonscrit, dont nous avons pu disposer, pour le traiter : aussi, ne présenterons-nous cet ouvrage que comme l'ébauche d'un travail, qui, avant d'être produit, eût eu besoin d'être soumis à de longues méditations. Quelque préparé que l'on soit à une lutte du genre de celle que nous soutenons, il est des questions qu'on ne peut résoudre avec promptitude, que quand les notions, que l'on a puisées dans les auteurs, ont été mûries par la réflexion, aidée de l'expérience.

(1) De Blainville, *Cours de physiol. gén. et comp.*, t. 1, p.47.

PREMIÈRE SECTION.

§ I. *De l'expérimentation des médicaments.*

On peut présumer que le procédé d'appréciation des substances médicamenteuses, dont nous nous occupons ici, a dû être employé dès l'origine de la médecine : il est effectivement naturel de supposer que l'homme, avant de faire usage de corps qui lui étaient inconnus et dont l'emploi ne lui était pas toujours indiqué par des qualités organoleptiques, appropriées aux phénomènes morbides, auxquels il était en proie, a dû rechercher, dans leur action sur les animaux, s'il pouvait sans danger s'en servir pour lui-même à la curation de ses propres maladies. Mais, sans nous arrêter à des considérations inutiles, quant au but que nous nous proposons, il nous suffira d'établir que l'expérimentation régulière des médicaments sur l'homme sain et sur les animaux était en usage parmi les anciens : l'épigraphe que nous avons placée en tête de ce travail, prouve que Galien l'imposait comme une règle à suivre; le passage suivant, extrait du même auteur est encore plus explicite : après avoir vanté les effets de la thériaque comme préservatif du venin de la vipère, il ajoute : *Quod saepe nonnulli praetores etiam, penes quos vitae et mortis potestas est, experiuntur, atque medicamentum probare volentes, an quod promittat, praestare quoque possit, in reis jam ob prava quaedam et illegitima facinora ad mortem*

judicatis, id explorarunt. Nos autem quum in hominibus hujus rei explorationem facere non possimus in aliis quibusdam animantibus idem facientes, veram medicamenti probationem invenire conamur. (Ad Pison, de theriaca Liber. cap. II.)

Aux modes, jusqu'alors usités, d'expérimentation des médicaments, la découverte de la circulation du sang vint, dans le cours du dix-septième siècle, en ajouter un nouveau, qui jouit pendant quelque temps d'une certaine vogue : nous voulons parler de l'infusion directe des substances médicamenteuses dans les vaisseaux sanguins : nous y reviendrons par la suite, lorsque nous traiterons des voies par lesquelles les médicaments peuvent être introduits dans l'économie.

A mesure que nous arrivons à des époques plus rapprochées de la nôtre, nous voyons l'étude expérimentale des agents thérapeutiques acquérir une importance toujours croissante : bientôt les effets observés sur les animaux ne suffisent plus à l'avide curiosité des expérimentateurs : comme Galien, ils n'ont pas d'hommes dont ils puissent disposer pour en faire des sujets d'expérience ; mais alors ils ne craignent pas de se soumettre eux-mêmes à l'influence délétère des poisons les plus énergiques, soit isolément, comme Stoerk, Alexander, Haller, Nysten, etc., soit réunis en associations, dont chaque membre était appelé tour à tour à servir de sujet d'étude à ses compagnons, et à observer en eux les progrès des lésions fonctionnelles qu'ils avaient eux-mêmes provoquées. Telles sont la société d'Hahnemann et de ses élèves, et celle bien plus re-

commandable, que le docteur Joerg forma à Leipzik, il y a environ dix ans. Nous reviendrons sur ces associations lorsque nous traiterons de l'expérimentation des médicaments chez l'homme en état de santé.

§ II. *Expérimentation des médicaments sur les animaux.*

La plupart des auteurs qui ont écrit sur la thérapeutique n'ont pas manqué d'examiner la question de savoir jusqu'à quel point les résultats observés chez les animaux pouvaient être appliqués à l'homme; et, à ce propos, ils ont soigneusement enregistré les cas dans lesquels les substances, vénéneuses pour celui-ci, étaient innocentes ou même alimentaires pour quelques uns de ceux-là, et réciproquement. Murray lui-même (2), le savant et judicieux auteur de l'*Apparatus medicaminum*, après en avoir relaté un certain nombre d'exemples, dont l'exactitude est souvent contestable, n'arrive-t-il pas à l'indication des insectes qui puisent leur nourriture dans quelques plantes plus ou moins délétères, des *termites* qui se développent au sein des collections: et déplorant, à cette occasion, l'impuissance du musc qui n'a pu arrêter les ravages causés par la larve du *Ptine voleur* dans la bibliothèque de l'Académie des sciences de Stockholm, il conclut en disant: *sic, itaque, quidquid hactenus dictum est declarat*,

(2) *De observ. et exper. apud bruta captis caute ad corpus humanum applicandis oratio.* Opusc. vol. I, p. 227.

quàm malè fidatur observationibus et experimentis apud bruta initis, eâ quidem expectatione, ut similes effectus in homine sint enascituri (p. 249). Sans doute tous les auteurs, et en particulier ceux de nos jours, ne frappent pas de la même réprobation les observations recueillies sur les animaux : mais il faut reconnaître, dans ce retour à des opinions plus saines, l'influence des progrès de la science, qui ont montré que ce n'est qu'exceptionnellement que les animaux, voisins de l'homme par leur organisation, s'en distinguent par la manière dont ils subissent l'influence des agents toxiques : et il serait difficile d'en trouver, dans les travaux de nos toxicologistes modernes, des exemples bien constatés parmi les mammifères, et en particulier chez les chiens : « Nous pouvons assurer, » dit M. Orfila, après avoir fait plus de trois mille » expériences sur les chiens, et les avoir comparées à » ce que l'on observe chez l'homme, que la différence » est nulle par rapport à la nature des symptômes et » des lésions organiques que les poisons développent ; » qu'elle existe seulement dans les doses nécessaires » pour porter la maladie au même degré, dans l'in- » fluence du moral et dans la force relative des ani- » maux, circonstances qui ne peuvent influer que » sur l'intensité des symptômes et des lésions orga- » niques, et, par conséquent, sur la durée de la » maladie » (3).

C'est surtout lorsqu'on étudie les effets des agents

(3) *Toxicologie générale*, t. I, p. 34.

médicamenteux très énergiques, tels que l'acide cyanhydrique, les alcalis végétaux, les préparations cuivreuses, saturnines, mercurielles, etc., que l'on peut se convaincre de la vérité de cette assertion, et, pour le dire par avance, c'est principalement à l'étude de cette classe de modificateurs, que l'expérimentation sur les animaux est appropriée.

Nous avons dit plus haut que les doses devaient être plus élevées, pour produire, chez les chiens, des effets aussi énergiques que ceux qui apparaissent chez l'homme : cependant, cette règle est loin d'être absolue; on observe quelquefois le contraire; la noix vomique, par exemple, les trouve beaucoup plus impressionnables; il en est de même de l'alcool; peut-être, pour ce dernier, est-ce un effet de l'habitude que l'homme en a contractée.

Il y a aussi quelques substances qui, délétères pour le chien aussi bien que pour l'homme, produisent cependant, en général, des symptômes qui ne sont pas identiques chez l'un et l'autre : l'opium, l'acide oxalique sont de ce nombre (4). Toutefois, les différences signalées ne sont probablement pas plus grandes que celles qui existent, dans ce cas, d'homme à homme.

L'objection que nous avons rappelée sur l'application à l'homme, des résultats observés chez les animaux, est peut-être plus spécieuse, quand il s'agit des animaux entre eux. Nous devons avouer, en effet, que nos connaissances sur la diversité d'action des

(4) Christison. *A treatise on poisons*. 3e édit., p. 65.

agents toxiques chez les animaux des différentes classes, sont extrêmement vagues et fondées sur des observations superficielles; mais, il est plus que vraisemblable qu'une étude approfondie de la matière conduirait à reconnaître que les différences signalées sont plus apparentes que réelles, et qu'elles portent plutôt sur le degré que sur le mode d'action. Aussi, sans nous arrêter au grand nombre de faits recueillis dans les anciens auteurs, et publiés par M. Virey (5) et par le docteur Lenz (6); non plus qu'aux expériences de Gohier (7) et aux recherches entreprises par Viborg (8), dans le but spécial de déterminer les effets comparatifs des poisons chez l'homme et les animaux, nous croyons pouvoir passer outre, et regarder comme démontrée cette proposition, que les résultats de l'action physiologique des médicaments sur les animaux peuvent fournir des inductions précieuses pour le traitement des maladies qui attaquent l'homme.

Nous avons déjà dit que l'expérimentation sur les animaux était surtout applicable à l'étude des substances très actives; mais il est une précaution indispensable, recommandée par M. Orfila (9), et sans laquelle les résultats obtenus sont toujours entachés

(5) *Journal universel*, t. VI, p. 26, et *Journal de Chimie médicale*, t. VII, p. 314.

(6) *L'Institut*, n. 84, t. II.

(7) *Journal de Corvisart*, t. XIX, p. 156.

(8) Marx. *die lehre von den Giften*, etc., t. I, p. 277.

(9) *Loc. cit.*, t. I, p. 36.

d'inexactitude. Nous voulons parler de la ligature de l'œsophage; cette opération, pratiquée chez les chiens, n'entraîne à sa suite, pendant les deux premiers jours, qu'une fièvre légère et un peu d'abattement incapables de faire périr les animaux dans un espace de temps aussi limité : mis à mort, à cette époque, ils ne présentent aucune lésion cadavérique; en conséquence, si les symptômes de l'empoisonnement se manifestent dans les quarante-huit heures qui suivent l'ingestion de la matière toxique, ils seront indépendants du trouble causée par l'opération. Si l'on avait besoin d'une nouvelle preuve à l'appui de cette proposition, nous la trouverions dans l'identité parfaite des symptômes et des lésions produites chez des animaux semblables qui avaient reçu une égale dose d'une même substance, et dont les uns avaient subi la ligature de l'œsophage, tandis qu'elle n'avait pas été pratiquée chez les autres, qui néanmoins n'avaient éprouvé aucun vomissement. Faut-il ajouter d'ailleurs que cette opération demande une main exercée : dans ce cas, elle ne dure guère que deux minutes; et elle offre toujours un moyen facile et prompt d'introduire dans l'estomac des chiens des médicaments qu'ils se refuseraient à avaler spontanément. Enfin, M. Christison la considère comme la meilleure manière d'expérimenter, dans tous les cas où l'on est appelé à se prononcer sur des points en litige de l'action physiologique des substances douées d'une grande énergie (10).

(10) *Loc. cit.*, p. 69.

On pourrait supposer, d'après ce qui précède, que nous prétendons proscrire l'emploi de tous les animaux, autres que le chien, dans les expérimentations thérapeutiques : telle n'est pas notre intention ; il est une infinité de cas, dans lesquels le médecin pourra s'adresser avec avantage à des animaux d'une autre espèce : les annales de la science le prouvent. Bornons-nous à dire, en terminant ce paragraphe, qu'il est bon d'avoir, présentes à l'esprit, lorsqu'on se livre à ce genre de recherches, quelques particularités de l'anatomie et de la physiologie des animaux, qui trouvent ici leur application : telle est l'absence de transpiration cutanée chez le chien, que supplée l'active sécrétion du tégument interne, et surtout dans la cavité buccale (11); la disposition contraire offerte par le cheval, dont la peau est le siége d'une perspiration aussi abondante que celle que présente l'homme lui-même (12) : la plus grande activité secrétoire des membranes muqueuses chez les femelles que chez les mâles (13); l'influence de l'alimentation sur la composition de la bile, de l'urine et du lait, etc.

§ III. *Expérimentation des médicaments sur l'homme sain.*

Tous les médecins ne sont pas d'accord sur les avantages que la thérapeutique peut tirer de l'expérimentation des agents médicamenteux sur l'homme en santé.

(11-12-13) De Blainville, *loc. cit.*, t. III, pp. 59, 74.

A voir la confiance qui anime les uns, et le scepticisme des autres, on peut aisément se convaincre que ce mode d'appréciation de la valeur thérapeutique des corps ne se présente pas à tous sous le même point de vue.

La plus sérieuse objection qui ait été offerte repose sur les différences qui existent entre l'homme sain et l'homme malade : *idem remedium aliter afficit sanum hominem quàm œgrotantem*, a dit Vanswieten ; cela peut être vrai, quant au résultat définitif que se propose le médecin, c'est à dire la curation de la maladie ; mais, en général, rien n'est moins exact, lorsqu'on considère les modifications imprimées aux fonctions : le mercure, administré à une dose convenable, produira la salivation en santé comme en maladie ; dans l'un et l'autre cas, les acides cyanhydrique, oxalique, la strychnine, détermineront sur le système nerveux les effets qui leur sont propres, etc. ; *post æstivos calores summos incensa bilis, levi stimulo purgante incitata, quam enormes facit sæpè dejectiones ! sæpè sextupla dosis data hydropico languenti fecit nihil* (14) ; en faut-il conclure que le purgatif n'a pas produit, chez ce dernier, la stimulation de la membrane muqueuse intestinale, qui le caractérise ? et l'action physiologique de l'ipécacuanha ne doit-elle pas préoccuper le médecin qui serait tenté de provoquer le vomissement chez des malades atteints d'affections chroniques des voies digestives ? *Dùm in chronicis morbis, tabefactis*

(14) Vanswieten, *Comment. in Boerrh. aph.*, t. I, p. 8.

fere et friabilibus redditis visceribus, vomitorium propinatur vel ex mitissima ipecacuanha, quantum imminet periculum (15).

Hâtons-nous pourtant de reconnaître que, comme la santé, la maladie doit exiger un état particulier des organes ; et c'est à cet état qu'il faut rapporter les changements qui se montrent alors dans les produits de sécrétion, et à la longue dans la structure des tissus eux-mêmes; alors, en effet, les modifications physiologiques apportées par les médicaments durant la santé, pourront bien ne pas se produire de la même manière dans la maladie : mais encore n'est-ce là qu'une présomption surtout pour les agents doués d'une certaine énergie; et comme la première condition exigée de la part de l'organe, auquel sera confié le modificateur, est une intégrité de tissu, qui lui permette d'en sentir l'impression, l'action physiologique pourra encore être invoquée par le thérapeutiste, pour lui servir de guide.

Ajoutons à cela que, pour une foule de maladies, les changements survenus dans l'état matériel des organes nous sont absolument inconnus : c'est ce que nous observons dans les névroses; et, bien que la plupart des auteurs reconnaissent qu'un trouble dans les actions vitales ne peut résulter que d'un dérangement matériel dans les appareils chargés de les accomplir ; toujours est-il que, d'après l'état actuel de la science, cette espèce de lien entre l'effet et la cause, nous échappe complètement. Et dans ce cas, l'action physiologique

(15) Vanswieten, *loc. cit.*, p. 8.

des médicaments restera intacte, surtout quand on les administrera dans l'intervalle des accès ; il y a plus, elle se dessinera quelquefois d'une manière plus tranchée que dans l'état de santé.

On pourrait nous objecter que, dans les divers cas que nous avons mentionnés, les médicaments n'ont pas toujours le pouvoir de manifester leur action par les modifications physiologiques, qu'ils ont coutume de produire : mais n'en est-il pas de même chez l'homme en parfaite santé ; et celle-ci, qui consiste dans l'harmonie des fonctions, ne peut-elle pas coïncider avec des variations assez larges, bien que limitées, des rapports de ces mêmes fonctions entre elles? Or, dans ce cas, on peut concevoir de telles combinaisons de ces rapports, qu'un même agent modificateur produise des influences différentes pour chacune d'elles : n'est-ce pas ainsi qu'on voit les boissons aqueuses et aromatiques comme le thé, le café, etc., agir en hiver et dans les pays froids au profit de la sécrétion du tégument interne; tandis qu'en été et dans les contrées méridionales, leur usage est suivi d'une augmentation dans la transpiration cutanée?

En résumé, s'il est nécessaire, pour juger de la valeur des symptômes anormaux, qui constituent la maladie, d'analyser le rapport d'un organe avec la fonction qui lui est dévolue, et avec l'appareil dont il fait partie, aussi bien que les connexions de cet appareil avec l'organisme tout entier ; il n'est pas d'une moindre importance d'employer les agents thérapeutiques sur l'homme sain, pour arriver à comprendre

leurs effets sur l'homme malade ; et pour être complète, l'analyse des modifications physiologiques produites par ces agents devrait s'étendre à toutes les formes ou variations que la santé comporte. Mais il s'en faut beaucoup, que la science possède aujourd'hui les documents nécessaires à la construction d'un pareil édifice. Ce sont là autant de problèmes dont le physiologiste doit donner la solution, avant que le thérapeutiste soit appelé à en faire le sujet de ses méditations.

Quoi qu'il en soit, nous ne devons point passer sous silence, une circonstance importante qui peut altérer dans une certaine limite les résultats de l'expérimentation sur l'homme sain : nous voulons parler de ce degré de perturbation morale à laquelle on ne peut pas se soustraire, quand on est soi-même soumis à ce genre d'expériences ; souvent la circulation, la respiration, les sécrétions, etc., se modifient plus énergiquement par cette cause que par l'influence du médicament lui-même. Ce n'est que par une répétition fréquente des mêmes expériences, sur différents individus, que l'on peut se soustraire à cette cause d'erreur.

Quant à l'objection tirée de l'impossibilité de soumettre l'homme à l'expérimentation de substances douées d'une grande énergie, les cas nombreux d'empoisonnements provoqués ou spontanés, ne fournissent que trop de sujets d'étude, sans qu'il soit besoin d'avoir recours à des expériences toujours dangereuses ou infidèles par suite de l'influence morale.

D'un autre côté on a remarqué que plusieurs mé-

dicaments, utiles dans certains états morbides, ne produisaient aucune modification appréciable, quand on les appliquait à l'homme en santé. C'est ainsi que l'administration du castoreum ne fut suivie d'aucun effet si ce n'est un léger trouble dans la digestion, chez les personnes qui se soumirent à son action, sous la direction de Joerg (16). Aussi l'un des membres de l'association, se fondant sur cette nullité d'action, propose-t-il de le rayer de la matière médicale, et de le bannir des officines. Ce jugement nous semble sévère : il eût fallu, avant de le prononcer, en faire l'essai sur quelques unes de ces personnes bien portantes, quoique nerveuses, qui ressentent des effets si extraordinaires de l'inspiration de l'éther ou seulement de l'usage d'un peu d'eau de fleurs d'oranger.

Ce fait est d'ailleurs une preuve à ajouter à tant d'autres de la complexité inhérente à la solution des moindres questions médicales : si l'état physiologique peut se présenter sous les formes variées qui, chez les différents individus, se rapportent aux sexes, aux tempéraments, aux constitutions, aux idiosyncrasies, et chez la même personne aux âges, aux saisons, aux climats, aux habitudes, etc., il en est exactement de même dans l'état pathologique ; et, pour résoudre d'emblée les problèmes multipliés qui se rattachent à l'un ou l'autre de ces états, ne faudrait-il pas que l'expérience et l'observation eussent prononcé sur l'influence imprimée à l'action des modificateurs, par les

(16) *Journ. des Progrès*, t. XX, p. 16.

diverses conditions, dont nous venons de parler.

Pour ce qui est de la marche à suivre dans l'institution des expériences à faire, nous n'en connaissons pas de plus convenable que celle qui avait été adoptée par Joerg : la société se composait de vingt-sept membres, tous livrés aux études médicales, à l'exception des cinq personnes composant la famille du directeur. Les effets produits par une certaine dose d'un médicament étaient notés isolément pour chaque cas particulier. On se gardait par conséquent de confondre les résultats obtenus, soit des mêmes doses sur différents individus, soit des doses différentes sur la même personne. Après avoir rapporté en détail tous les effets remarqués chez les divers expérimentateurs, on isolait ceux qui s'étaient reproduits constamment, et ils servaient à établir le mode d'action de chaque substance. Il est bien entendu qu'on doit employer chaque corps séparément, à moins qu'on ne se propose d'étudier les effets de l'association; en outre l'administration du médicament se fera le matin, lorsque l'estomac est complètement débarrassé des aliments de la veille, et elle aura lieu, s'il se peut, sous la forme liquide.

Enfin, nous croyons qu'il serait encore plus avantageux de rassembler, pour des travaux de ce genre, des expérimentateurs placés, autant que possible, dans des conditions semblables, sous le rapport de l'âge, de la constitution, du tempérament, des habitudes, etc. On tiendrait soigneusement compte des conditions météorologiques, au milieu desquelles on opérerait,

aussi bien que des maladies qui auraient cours pendant la durée des expériences

DEUXIÈME SECTION.

DES DIVERSES INDUCTIONS QUE L'ON PEUT TIRER DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS.

Ces inductions sont des deux ordres : les unes sont relatives aux substances médicamenteuses, les autres peuvent être rapportées aux animaux qui en font usage : cette distinction établit, d'une manière tranchée, l'ordre dans lequel nous allons les passer successivement en revue.

§ I. *Inductions relatives aux médicaments.*

Elles portent sur les parties actives des divers produits organisés, les préparations et les formes pharmaceutiques les plus convenables, les altérations que les drogues subissent quelquefois en vertu de réactions spontanées, ou par le développement d'animaux, qui les dévorent, les incompatibilités chimiques, l'état physique et le degré de concentration, les doses auxquelles il convient d'administrer les médicaments et enfin les substitutions.

Parties actives des produits organisés. Les progrès de la chimie moderne ont amené la découverte, dans un grand nombre de corps organisés, de principes

immédiats en lesquels réside la propriété inhérente à ces mêmes corps, de produire certaines actions physiologiques, et qui offrent cet immense avantage, de pouvoir, sous un petit volume, représenter en totalité ou du moins en grande partie, des doses souvent considérables des substances qui les contenaient. Mais ces belles découvertes auraient été stériles pour la thérapeutique, si l'expérimentation, tant sur l'homme que sur les animaux, n'était venue éclairer le médecin sur la valeur réelle de ces nouveaux médicaments. Parmi les nombreux exemples qui se présentent à nous, à l'appui de cette proposition, nous choisirons ceux qui ont trait aux alcaloïdes des *Strychnos*.

MM. Pelletier et Caventou, dans le cours de leurs recherches sur la *fève-St-Ignace* (17), avaient obtenu une sorte de beurre, ou huile épaisse, qu'ils considérèrent d'abord comme un principe pur; ce produit avait, sur l'économie animale, l'action caractéristique du végétal qui l'avait fourni, et faisait périr les animaux dans des accès de tétanos : mais bientôt, en le faisant bouillir longtemps avec l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique, ils parvinrent à lui faire perdre ses propriétés toxiques. Ces mêmes propriétés se retrouvèrent intactes, permanentes et portées au plus haut degré d'énergie dans la strychnine et ses combinaisons salines : M. Magendie, qui répéta les expériences physiologiques, reconnut les effets qu'il avait décrits dix ans auparavant, avec M. Delille, comme propres

(17) *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. X, p. 142.

à l'upas ticuté de Java, à la noix vomique, et à la fève de St-Ignace, à la plus grande activité près : les sels du nouvel alcaloïde se montrèrent encore plus puissants que la base elle-même. C'est ainsi qu'un demi-grain de strychnine, souflé dans la gueule d'un lapin, le fit périr au bout de cinq minutes, tandis qu'il ne fallut qu'un quart de grain de nitrate ou d'hydrochlorate pour produire le même résultat, dans les trois minutes qui suivirent l'administration du poison. Les mêmes chimistes, conduits par l'analogie d'action sur l'économie, poursuivirent leurs recherches analytiques sur l'écorce de *fausse angusture;* mais, au lieu de la strychnine, qu'ils s'attendaient à y rencontrer, ils firent la découverte d'un nouvel alcaloïde, auquel ils assignèrent le nom de *brucine* : en le soumettant à l'expérimentation physiologique, ils reconnurent la similitude des effets qu'elle produisait, avec ceux que détermine la strychnine, mais avec une telle infériorité, sous le rapport de l'énergie, qu'ils établirent entre ces deux bases le rapport de 1 : 12 (18). Ces observations ont été confirmées par M. Andral (19) qui, dans le travail qu'il a publié sur ce sujet, admet cependant que la différence d'intensité d'action est encore plus grande, et que six grains de brucine sont nécessaires pour produire les effets obtenus avec un quart de grain de strychnine.

Préparations et formes pharmaceutiques. Malgré

(18) *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. XII, p. 113.

(19) *Journ. de Physiol. expér.*, t. III, p. 266.

les efforts des plus habiles expérimentateurs, la chimie n'a pas encore réussi à isoler les éléments actifs de tous les végétaux, qui font partie de la matière médicale : d'ailleurs, il est un certain nombre de préparations pharmaceutiques qui ne peuvent pas être remplacées par les principes immédiats à l'état de pureté. Il est donc d'une haute importance de déterminer parmi les divers médicaments que l'on peut retirer d'un même corps, quels sont ceux qui méritent le plus de confiance de la part du médecin : lorsqu'il est possible d'arriver à cette détermination par l'étude de l'action physiologique, on peut en obtenir les plus utiles renseignements. Nous citerons, à cette occasion, les remarques consignées par M. Orfila (20), à la suite de la relation des expériences exécutées avec de l'extrait d'aconit, acheté chez quelques pharmaciens. Cet extrait, comme la plupart de ceux qu'on trouve dans le commerce, se prépare, le plus souvent, en faisant une forte décoction de la plante, et évaporant le produit à une température élevée : de là, volatilisation de certains principes, et décomposition de plusieurs autres. De là, aussi, l'inégalité d'action d'un grand nombre de ces produits et la nullité d'effet de plusieurs d'entre eux, suivant qu'ils ont été achetés dans telle ou telle officine : il ne faut, sans doute, pas chercher ailleurs la cause du discrédit dans lequel sont tombées quelques préparations utiles, et renommées autrefois comme jouissant de propriétés énergiques.

(20) *Toxicol. gén.*, t. II, p. 215.

Les extraits d'aconit sont dans ce cas, et la différence des résultats obtenus avec certains extraits d'origines différentes (21), viennent à l'appui de l'opinion que nous émettons. C'est pourquoi nous estimons que le thérapeutiste, avant de commencer une série d'expériences sur un médicament, devrait s'assurer, par l'analyse, de la composition du produit dont il fait usage, ne point en employer d'autre pendant toute la durée de ses recherches, et constater par une analyse nouvelle, exécutée à la fin du travail, que le médicament n'a pas varié dans la proportion ni la nature des éléments qui le composaient.

Mais fussent-ils préparés avec le plus grand soin, tous les extraits sont loin d'avoir le même degré d'activité. Le véhicule employé exerce une très grande influence sur la valeur thérapeutique du produit obtenu. C'est ainsi que l'extrait aqueux de noix vomique est

(21) *Toxicol. gén.*, *loc. cit.*, t. II, p. 222, 265.

En faisant l'histoire toxicologique de la ciguë (*loc. cit.*, t. II, p. 312), M. Orfila rapporte qu'étant un jour chez un pharmacien qui lui avait fourni plusieurs fois de l'extrait de ciguë, i avala en sa présence *un gros* de cet extrait, dissous dans le double de son poids d'eau, et il n'en ressentit aucun effet. Ses expériences sur les animaux, à des doses énormes, lui avaient appris l'innocuité de cette mauvaise préparation. Aussi ajoute-t-il avec raison : « Que l'on juge maintenant quel avantage » pourra retirer d'un pareil extrait un individu qui en prend » un ou deux grains par jour, et même trente ou quarante, » dans l'espoir de se débarrasser d'un engorgement squirrheux » ou de toute autre maladie ! »

doué d'une moindre énergie que celui qu'on prépare au moyen de l'alcool (22).

Les mêmes considérations sont applicables aux autres formes pharmaceutiques, et l'accord, sur ce point, de l'observation clinique avec l'expérimentation physiologique, est quelquefois très remarquable. Nous lisons par exemple, dans l'ouvrage de M. Orfila, que la poudre de digitale détermine une irritation locale capable de développer une inflammation assez intense (23), et M. Joret, dans le mémoire qu'il a publié sur ce médicament, et dont il a recueilli les matériaux dans le service de M. Andral, nous apprend que cette poudre irrite le tube digestif à une dose moins élevée que l'extrait aqueux de la même plante (24); enfin l'infidélité de la plupart des préparations tirées de ce végétal, signalée par ce dernier observateur, a été également notée par M. Christison (25).

Altération spontanée des médicaments. Lorsque les produits d'origine organique sont conservés durant un laps de temps un peu considérable, ils subissent souvent des modifications dans leur nature, qui en entraînent de correspondantes dans leurs propriétés : « L'ergot de seigle qui est trop ancien a peu ou » point d'action; celui qui depuis longtemps est » enfermé dans des boîtes ou bocaux, s'échauffe, s'al-

(22) *Toxicol. gén.*, t. II, p. 372.

(23) *Loc. cit.*, t. II, p. 302.

(24) *Archiv. gén. de méd.*, 2e série, t. IV, p. 408.

(25) Loc. cit., *The preparations of foxglove are very uncertain in strength*, p. 795.

» tère et n'a plus ses effets habituels : conservé dans
» un lieu humide, il est sans propriétés au bout d'un
» an, au dire de quelques auteurs. Pour que cette
» substance ait toutes les facultés dont elle est suscep-
» tible, il faut qu'elle soit recueillie à la main par un
» temps sec, conservée dans un vase non fermé, placée
» dans un lieu sec, récemment récoltée, et mise en
» poudre avec soin » (26). Quel autre moyen que l'expérimentation peut-on avoir de découvrir la perte ou seulement l'affaiblissement des propriétés de l'ergot? n'est-ce point par les progrès des accidents spéciaux qu'il détermine chez les animaux les plus divers, qu'on appréciera les changements survenus dans sa nature; et ne sait-on pas aujourd'hui, d'après M. Roulin, que la production de même genre, qui se montre dans le maïs, cesse d'exercer son influence délétère quand elle a subi l'action du froid (27).

Les cantharides présentent un phénomène du même ordre : Forsten avait prétendu que la vermoulure de ces insectes était douée d'un certain degré d'activité, ce que semblaient avoir confirmé les essais de M. Dubuc, de Rouen; il y a plus, d'après M. Duméril, les *mites* et les larves des *dermestes* et des *ptines*, qui les dévorent, respectent la cantharidine, de façon que sous le rapport du pouvoir vésicant, la vermoulure de ces coléoptères devrait, à poids égal, être plus active que l'animal intact. Mais de nouvelles

(26) Mérat et Delens, *Dict. univ. de mat. méd.*, t. III, p. 132.
(27) *Ann. des Sc. nat.*, t. XIX.

expériences ont prouvé le contraire, et cette vermoulure, où prédominent les parties cornées de l'animal, a d'autant moins d'action qu'elle est plus ancienne.

Incompatibilités chimiques. Que l'association de médicaments susceptibles de réagir chimiquement les uns sur les autres soit suivie de la disparition de leurs propriétés physiologiques, c'est ce qu'on pouvait préjuger, sans cependant l'admettre d'une manière absolue. Il est certainement des cas où ces réactions seront suivies de l'affaiblissement, mais non de l'abolition complète de ces propriétés. L'expérimentation physiologique pouvait seule montrer, que le précipité, formé par la noix de galles, dans l'opium, jouit encore d'une action énergique, qui s'accroit par sa solution dans un excès de décoction astringente (28). C'est donc encore à cette expérimentation qu'il faut en appeler pour apprécier à leur juste valeur les modifications imprimées aux vertus des médicaments, par les transformations chimiques qu'ils peuvent subir.

Etat physique et concentration. L'influence de l'état physique des médicaments, sur les effets qu'ils engendrent, est mise dans tout son jour par le mode d'investigation dont nous nous occupons ici. Entre tous les exemples dont le choix nous est offert, l'un des plus dignes d'attention est celui qu'on observe dans l'acide oxalique, qui, en solution concentrée, produit une violente inflammation locale, tandis que dissous

(28) Orfila, *Toxicologie générale*, t. II, p. 122.

dans une grande quantité d'eau, il est absorbé et porte toute son action sur le système nerveux (29); mais nous ne nous arrêterons pas aux particularités de cette action remarquable, dans la crainte de l'objection que l'on pourrait nous faire, qu'il s'agit ici de phénomènes ressortant plutôt de la toxicologie, proprement dite, que de la thérapeutique. La morphine ne nous attirera pas sans doute la même critique : cet alcaloïde, dit M. Christison, peut être donné en poudre à un chien, et sans produire d'effet, à une dose qui en ferait périr plusieurs si on l'eût administré en solution dans l'huile ou l'alcool (30).

Sans multiplier ici les exemples à l'appui d'une proposition qui ne trouve guère de contradicteurs, nous dirons d'une manière générale que les expérimentations sur les animaux, et même sur l'homme, ont prouvé que les médicaments doivent être, autant que possible, employés sous forme liquide, d'abord parce qu'ils peuvent se répandre sur une plus grande surface, ensuite parce qu'ils sont alors plus facilement absorbés (31).

(29) Christison, *loc. cit.*, p. 200.

(30) *Loc. cit.*, p. 21. Nous ferons observer que M. Orfila établit que les chiens soumis à l'action de l'alcool, même dilué, offrent les mêmes symptômes, que le liquide renferme ou non de la morphine (*loc. cit.*, p. 68).

(31) On objectera peut-être à cette manière de voir, que plusieurs médicaments insolubles ont une grande énergie; mais d'abord cette énergie est moindre que quand ils sont administrés en solution; puis nous ne connaissons pas encore toutes les réactions chimiques auxquelles donne lieu le mélange de certains médicaments insolubles avec les fluides or-

Doses. Les inductions que peut fournir l'action physiologique des substances médicamenteuses, sous le rapport des doses auxquelles on peut les administrer, doivent certainement être comptées parmi les plus précises. Lorsque Sertuerner eut découvert la morphine, il en fit sur lui-même l'essai : plus tard, il s'associa trois jeunes gens de dix-sept ans, pour examiner plus sévèrement ses propres expériences. « Mais, » dit-il, *averti par les effets que j'avais vus anté-* » *rieurement*, je n'en donnai à chacun qu'un demi- » grain, dissous dans un demi-gros d'alcool étendu » dans quelques onces d'eau distillée. » Ils en prirent encore chacun un grain, en deux fois, dans l'espace de trois quarts d'heure, et éprouvèrent des symptômes dont il n'est pas nécessaire de faire ici mention. Bornons-nous à consigner la réflexion suivante de ce courageux expérimentateur : « Je dois fixer l'attention, » d'une manière particulière, sur les effets terribles » de ce nouveau corps, pour prévenir des malheur : » car on a osé prétendre publiquement qu'on avait » donné cette substance, en quantités considérables, » à plusieurs personnes, sans remarquer aucun ef-

ganiques. *Voyez* à ce sujet les observations de M. Courdemanche sur la décomposition du sulfure d'arsenic par les liquides alimentaires, comme le bouillon, et sa transformation en acide arsénieux (*Journal de Pharm.*, t. XIII, p. 217). *Voyez* aussi les recherches non moins curieuses de M. Deschamps, sur la réaction complexe des amandes amères, et du calomel, de laquelle résulte, entre autres produits, du cyanure de mercure et du sublimé corrosif (*Journ. de Pharm.*, t. XXV, p.22).

» fet (32). » N'est-ce point à des expérimentations de ce genre, sur l'homme ou sur les animaux, qu'à l'époque de leur introduction dans la matière médicale, les médecins doivent d'avoir été fixés sur les doses, auxquelles ils pouvaient administrer les alcaloïdes de l'opium et des *Strychnos*, l'acide cyanhydrique et, en un mot, tous les médicaments énergiques dont nous sommes redevables aux progrès de la chimie moderne?

Enfin, pour ce qui est des *substitutions* de médicaments, on comprend assez, sans qu'il soit nécessaire d'en apporter des exemples, que l'analogie d'action physiologique pourra être invoquée par le médecin, dans les cas où la privation de médicaments utiles lui fera sentir le besoin de les remplacer : on sait d'ailleurs que, sous l'Empire, alors que les colonies nous étaient fermées, plusieurs médecins s'occupèrent, avec ardeur et succès, des moyens de trouver, dans nos végétaux indigènes, des succédanées aux médicaments exotiques dont nous sevrait le blocus continental (33).

§ II. *Inductions relatives aux êtres vivants soumis à l'expérimentation.*

Chaque animal, considéré dans l'état de santé comme dans celui de maladie, offre la réunion d'une infinité de conditions spéciales dont l'ensemble constitue son

(32) *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. V, p. 28.

(33) Voyez *Manuel des Plantes usuelles et indigènes*, par Loiseleur-Deslongchamps 2 vol. Paris, 1819.

individualité; l'âge, le sexe, la constitution, le tempérament, etc., sont ces conditions; et, comme leur association peut s'opérer par des combinaisons différentes, il en résulte que rien n'est plus rare que de rencontrer des individus organisés identiquement de la même manière (34), et que, par conséquent, les agents modificateurs doivent présenter, dans leur action sur l'économie, des variations extrêmement multipliées : toutefois, il ne faut pas oublier d'une part que ces variations portent généralement moins sur la nature que sur l'intensité des effets produits, et de l'autre, qu'il est possible de former des groupes d'individus, offrant entr'eux d'assez grandes analogies, pour qu'on puisse espérer renfermer, dans des limites étroites, les variations dont nous avons parlé. Mais nous devons le reconnaître, ce travail, malgré son importance, n'a point été exécuté, et nous sommes sans doute encore bien éloignés du temps où les problèmes, dont il donnerait la solution, pourront être résolus. Nous en sommes réduits, pour la question qui nous occupe, à enregistrer quelques inductions plus ou moins vagues sur l'influence que les conditions spéciales, qui caractérisent l'individu, exerceront dans l'application, à la thérapeutique, de l'action physiologique des substances médicamenteuses : c'est ainsi qu'on est d'accord sur ce point, que, dans le jeune *âge*, les effets d'un médicament sont toujours

(34) *Sanitas unicuique homini privata sua est.* Vanswiet. Comment., t. I, p. 284, in-4°.

plus énergiques qu'à toute autre époque de la vie : « en répétant nos expériences, dit M. Delile, nous » avons éprouvé qu'il est constant qu'un très jeune » animal périssait plus promptement, et avait un » nombre d'attaques plus petit qu'un animal âgé (35). » La même considération est applicable au *sexe* féminin qui, par suite de sa faiblesse et de son impressionnabilité plus grandes, reçoit en général d'une même dose d'un médicament, une action beaucoup plus énergique : à plus forte raison en est-il de même des individus faiblement *constitués*; de ceux qui sont doués d'un *tempérament nerveux*, etc.

L'état pléthorique étant, comme l'a prouvé M. Magendie dans ses belles expériences sur l'absorption, un obstacle à l'exercice de cette fonction, modifiera l'action des médicaments, en ce sens, que la quantité absorbée sera d'autant moindre, et par suite l'effet d'autant moins énergique, que la pléthore sera portée plus loin.

Par l'expérimentation physiologique des médicaments, on reconnaît combien l'*habitude* exerce d'influence sur les effets qui résultent de leur introduction dans l'économie. C'est ce que prouve l'exemple de cette vieille Athénienne, dont parle Galien : *Etenim ea à minimâ cicutæ portione auspicata, nullo detrimento ad permagnam progressa est copiam, principio*

(35) Raffeneau-Delile : Dissert. sur les effets d'un poison de Java, appelé *upas-tieuté*, et sur *la noix vomique*, *la fève de St-Ignace*, etc. Thèses de Paris, 1809, n. 53.

enim paucum exiguitate ipsa devictum est, at consuetudo naturale reddidit (36). A peu d'exceptions près, l'habitude a pour effet d'émousser la sensibilité et d'affaiblir l'action des modificateurs sur nos organes : par elle on peut prendre, sans en éprouver d'accidents immédiats, d'énormes proportions de substances vénéneuses, qui feraient infailliblement périr celui qui n'y serait point accoutumé. On a vu, en Angleterre, des mangeurs d'opium prendre à la fois jusqu'à dix onces de laudanum, et cela tous les jours (37). On sait jusqu'à quelle dose peuvent être portés les spiritueux, à l'action desquels on s'est habitué par un usage graduel et longtemps prolongé. Cependant, il paraît que c'est surtout sur les substances organiques, que cette influence se fait sentir dans des limites un peu étendues : nous avons cité ailleurs l'exemple de cet ouvrier employé dans une fabrique de sulfate de quinine, qui, ayant été atteint de fièvre tierce, n'éprouva aucune modification de l'administration durant plusieurs jours consécutifs d'un demi-gros de ce fébrifuge par excellence : la salicine, de beaucoup inférieure dans les cas ordinaires, au sel de quinine, fit disparaître les accès à la dose de douze grains. Il faut ajouter que c'est particulièrement pour les médicaments qui portent leur action sur le système nerveux, que l'influence de l'habitude se manifeste avec le plus

(36) *De simplic. medicam. temperam. ac facultat.*, lib. III, cap. 18.

(37) Christison, *loc. cit.*, p. 28.

de puissance. Mais à la longue, l'usage immodéré de ces substances modifie l'économie tout entière, et engendre soit certaines maladies, soit une prédisposition à ces maladies : il faudrait pourtant en excepter le tabac, dont l'emploi à doses très élevées, par suite d'une longue habitude, ne semble pas exercer d'influence fâcheuse sur la constitution. Peut-être aussi, doit on voir, dans l'influence dont nous parlons, une preuve de la décomposition d'une partie de la substance médicamenteuse au sein de nos tissus, et la puissance assimilatrice de l'estomac s'accroît sans doute en même temps que l'impressionnabilité des centres nerveux diminue.

Toutefois, il faut, lorsqu'on expérimente l'action physiologique des médicaments, tenir un compte rigoureux des conditions au milieu desquelles on opère. Le fait suivant, présenté comme une preuve de l'affaiblissement d'énergie que l'usage habituel apporte dans les effets d'un agent médicamenteux, nous fournit un exemple de l'erreur dans laquelle on s'expose à tomber, lorsqu'on néglige de faire cette analyse. Une poule, dit l'auteur, fut nourrie pendant vingt jours avec un mélange renfermant de la noix vomique : on en mit d'abord un grain, et par une augmentation successive de la dose, on arriva à cent grains par jour. Le dixième jour, elle en prenait un demi-gros, et environ le double deux jours après. Du quatorzième au dix-neuvième jour, l'augmentation des doses, depuis un gros jusqu'à deux, causa des raideurs, de la diarrhée et une grande distension du jabot. Enfin le

vingtième jour, trois heures après lui avoir fait prendre les deux gros de noix vomique, on lui donna *quatre grains du principe amer, dont l'ingestion fut suivie au bout d'une minute d'accidents graves, qui s'accrurent avec rapidité et firent périr l'animal en quelques minutes avec des accès tétaniques* (38).

N'est-il pas vraisemblable que la poudre traversait le tube digestif, sans subir une altération notable, et n'eût-il pas fallu examiner les déjections de l'animal pour être fixé sur la dose de poison qu'il supportait en réalité.

Quoi qu'il en soit, les agents inorganiques éprouvent une moindre perte que les autres, dans leur degré d'activité, par suite de la force de l'habitude; mais cette perte n'en est pas moins réelle. Ainsi, le calomel est employé, par les médecins anglais, avec une profusion presque incroyable. Dans un procès d'empoisonnement, il fut prouvé que le prévenu avait acheté entre autres substances, quatre doses de calomel variant de 30 à 60 grains chacune. Deux des médecins légistes pensèrent que les doses susdites pouvaient avoir déterminé les symptômes et les lésions observées, tandis que le troisième déclara que cette quantité de calomel n'était pas nécessairement nuisible; et John Bell, qui témoignait dans ce procès, se joignit à ce dernier avis, en ajoutant que cette préparation avait été administrée, sans inconvénient, à

(38) Desportes. *De la noix vomique*. Thèses de Paris. 1808, n. 54, p. 21 et suiv.

doses beaucoup plus élevées encore (39). Est-ce un effet du climat qui engendre une tolérance aussi remarquable? Nous avons peine à le croire, car les médecins de cette nation, qui pratiquent dans l'Inde, suivent les mêmes errements. Faut-il au contraire n'y voir qu'un effet de l'habitude, nous sommes disposés à le penser, tout en reconnaissant que les documents que nous possédons sur ce sujet, ne nous permettent guère de nous prononcer d'une manière absolue.

Pour ce qui est des individus qui seraient arrivés à avaler en une seule fois des quantités considérables de sublimé-corrosif, nous avouons que nous ne pouvons ajouter foi à cette assertion. Et nous ferons remarquer, à ce propos, qu'à mesure que la science fait des progrès, nous voyons diminuer le nombre de ces cas merveilleux dont sont remplis les anciens auteurs.

M. Christison pense que, loin de perdre de leur énergie, les substances inorganiques, qui passent dans le sang, acquièrent plutôt la faculté de nous impressionner à moindre dose. Il n'est nullement prouvé, dit-il, qu'on puisse, en prenant des proportions graduellement croissantes d'arsenic, réussir à en supporter des doses beaucoup plus fortes qu'en commençant; au contraire, l'estomac, à chaque introduction nouvelle, se montre de plus en plus sensible à l'impression de cet agent délétère (40).

Cette distinction, fondée sur la propriété de passer

(39) Christison, *loc. cit.*, p. 399.

(40) *Loc. cit.*, p. 29.

dans le sang, manque à notre avis d'exactitude, puisqu'on sait que la chimie réussit aujourd'hui à retrouver dans le sang ou dans le lait, l'urine etc. les médicaments de nature minérale qui ont été introduits dans l'estomac, soit chez les animaux, soit chez l'homme lui-même.

Quoi qu'il en soit, l'observation clinique est d'accord sur ce point avec l'expérimentation physiologique des médicaments, savoir que l'habitude modifie puissamment l'action de ces agents, et le praticien se voit fréquemment dans la nécessité d'en interrompre l'usage après un certain temps, dût-il y revenir par la suite. De là, par conséquent, la nécessité d'avoir à sa disposition des médicaments dont les effets physiologiques soient de même ordre, afin de pouvoir les substituer les uns aux autres, et se soustraire ainsi à la fâcheuse influence que nous signalons.

Les *idiosyncrasies* constituent une cause de variations dans l'action physiologique des médicaments, non moins commune que celles que nous avons déjà énumérées, mais plus fâcheuse en ce qu'elle échappe encore plus que les autres aux prévisions du médecin; les exemples abondent à l'appui de cette assertion. Dans le cours de ses recherches sur l'action des alcaloïdes des *Strychnos*, M. Andral a vu un individu prendre, sans inconvénient, un grain de strychnine, tandis que ce médicament, employé à une dose douze fois moindre chez un autre malade, donna lieu à de graves accidents (41). Un autre exemple de ce genre

(41) *Journ. de Physiol. expérim.*, t. III, p. 266.

d'influence nous est offert par les cantharides : la quantité de poudre ou de teinture alcoolique nécessaire pour donner lieu à des symptômes fâcheux, n'est pas bien exactement déterminée ; tandis que la dose médicinale est d'un demi-grain à un grain pour la première, et de 10 à 20 gouttes pour la seconde, on a vu la simple inspiration des émanations de celle-là être suivie d'accidents du côté des organes génito-urinaires (*Werlhoff*), et par opposition, le docteur *Beck* a noté un cas dans lequel six onces de teinture ont été avalées sans que la santé en fût gravement affectée (42). Toutefois, la tendance générale de l'idiosyncrasie est plutôt d'augmenter que de diminuer l'activité des médicaments énergiques (43); ainsi, le mercure qui, à petite dose, agit ordinairement comme un doux laxatif, excite, chez quelques individus, une violente salivation et les plus fâcheux accidents du côté de la bouche. Nous nous rappelons avoir donné des soins à une dame qui, le lendemain d'un jour où elle avait pris dix grains de calomel, employé dans le but de provoquer quelques évacuations alvines, fut atteinte de gonflement douloureux des gencives, avec salivation abondante. Chez un autre malade en proie à une syphilis constitutionnelle, que nous parvînmes à guérir à l'aide de l'opium, un grain de proto-iodure de mercure causait une incroyable excitation nerveuse. Qui ne sait aussi que l'idiosyncrasie rend vénéneux,

(42) Christison, *loc. cit.*, p. 563.
(43) Christison, *loc. cit.*, p. 27.

pour quelques personnes, des aliments recherchés par tout le monde. Nous avons été témoin d'urticaire développée sous l'influence des fraises prises en minime quantité ; l'effet ne manquait jamais de se reproduire, toutes les fois qu'à de grands intervalles, la personne, qui se sentait portée à manger de ces fruits, essayait de le faire.

Enfin, il paraîtrait que certaines idiosyncrasies pourraient s'acquérir : M. Christison, qui signale ce fait, ne cite à l'appui que des substances alimentaires, mais on comprend très bien qu'il en puisse être de même pour des médicaments (44). La seule induction que l'on puisse tirer des faits relatifs à l'idiosyncrasie, c'est que, dans l'administration des remèdes doués d'une certaine activité, on devra toujours commencer par les plus petites doses, lorsqu'on n'aura aucun renseignement positif, qui permette d'en agir autrement.

On ne peut méconnaître les modifications que l'état physiologique de l'homme reçoit du changement de *saisons*, de *lieux* et de *climats*. Si, d'une autre part, les mêmes conditions atmosphériques ramènent les mêmes maladies, si les diverses affections qui affligent l'humanité sont, jusqu'à un certain point, appropriées aux localités que nous habitons, il est rationnel de penser que la thérapeutique doit subir des influences analogues. *Sicuti, pro climatum et victus rationum varietate, varia in hominibus oriuntur temperamenta,*

(44) *Loc. cit.*, p. 28.

ita, pro varietate temperierum, medendi quoque methodus aliqua ex parte varianda erit: aliter immuneri in praxi medica committentur errores (45). Il nous serait facile d'emprunter à la thérapeutique des médecins des divers temps et des différents pays, des arguments à l'appui de l'opinion que nous émettons ici; nous pourrions rappeler, par exemple, ce fait, par nous déjà cité, et que nous devons à M. Nath. Guillot, qui a pu l'observer, un grand nombre de fois, savoir que, dans les pays chauds, et notamment en Italie, le sulfate de quinine, employé dans le traitement des fièvres intermittentes, produit *habituellement* de violentes gastralgies, phénomène assez rare parmi nous, et que pour le prévenir, les médecins sont dans l'usage d'associer au sel une certaine proportion de poudre de quinquina. Mais, en allant puiser nos preuves dans l'expérimentation clinique, nous croirions sortir de notre sujet, qui nous impose l'obligation de nous resserrer dans les limites de l'action physiologique des médicaments : or, aucun travail, que nous sachions, n'a été entrepris jusqu'à présent, dans le but de signaler les différences, qu'impriment à cette action les causes que nous venons d'indiquer; et nos connaissances, sur ce point, se bornent à quelques vues, empruntées à la physiologie plutôt qu'à l'expérimentation directe. Il serait cependant curieux de rechercher, par exemple, jusqu'à quel point les sudorifiques si vantés, que nous fournissent les régions

(45) Baglivi. *Praxeos medicæ*, lib. I, cap. xv.

tropicales, le *gaïac*, la *salsepareille* et la *squine*, empruntent leurs vertus au pays qui les a vus naître?

Nous venons de passer en revue une série de conditions, étrangères aux médicaments, et inhérentes, pour la plupart, aux êtres vivants, soumis à l'expérimentation; nous n'avons pu qu'indiquer ce qu'il y aurait à faire pour donner à la médecine le degré de certitude, auquel elle a droit de prétendre : il nous reste à examiner, dans cette section, trois questions d'un haut intérêt, sur lesquelles nous aurons des documents plus nombreux et plus positifs : nous voulons parler des *voies d'introduction* des médicaments, de leur *action élective* sur les organes, et enfin des *incompatibilités physiologiques*.

Voies d'introduction. Les substances médicamenteuses peuvent être mises en contact avec les téguments interne ou externe; ce n'est qu'exceptionnellement qu'on les dépose dans le tissu cellulaire, ou à la surface des membranes séreuses, ou qu'on les introduit directement dans le torrent circulatoire.

De tous ces divers modes, le plus ordinaire est l'ingestion dans le tube digestif : elle est d'ailleurs tantôt immédiate et tantôt médiate : ce dernier cas est surtout applicable aux enfants à la mamelle; cependant, il arrive quelquefois qu'on l'emploie, pour les adultes. On soumet à un traitement approprié, des chèvres ou des ânesses, afin de communiquer à leur lait certaines vertus thérapeutiques : les anciens avaient observé ce transport dans le lait, des propriétés des médicaments dont l'animal a fait usage : *si mulier aut capra cucu-*

meris agrestis succum, elaterium dicunt, ant cucumim sylvestrem devorarint, etiam pueri purgantur (46). Le phénomène physiologique de l'arrivée dans le lait, de certaines substances médicamenteuses, telles que le sel marin, le bicarbonate de soude, l'iodure de potassium, le sous-nitrate de bismuth, etc., a été démontré, d'une manière incontestable, au moyen des réactifs : mais on a échoué, jusqu'à présent, dans la recherche, d'autres agents, comme les préparations mercurielles, bien que les faits cliniques semblent mettre hors de doute leur passage dans ce liquide (47).

Dans l'application immédiate des médicaments à la surface des membranes muqueuses, on observe des différences énormes suivant la partie du tégument interne à laquelle on les confie : la muqueuse bronchique, par exemple, offre une énergie d'absorption, qui n'est pas surpassée par l'introduction directe de la substance dans les veines. M. Ségalas a vu le tétanos, suivi de mort instantanée, apparaître, chez un chien de moyenne taille quelques secondes après l'injection, dans les bronches, de *deux grains* d'extrait alcoolique de noix vomique dissous dans deux onces d'eau : tandis que les mouvements convulsifs ne se sont manifestés qu'après une attente de vingt minutes, et la mort n'a eu lieu que plus ou moins longtemps après, chez un autre chien, de même taille, dans la vessie

(46) Hipp., *De morbis vulgaribus*, sect. V.

(47) Peligot, *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. LXII, p. 432. Chevallier et Henry, Mémoire sur le Lait, *Journal de Chim. méd.*, 1839.

duquel on avait introduit *deux gros* du même extrait, rendu liquide au moyen d'une suffisante quantité d'eau (48).

Ces faits, dus à l'expérimentation, ne conduisent-ils pas à faire admettre, comme praticable, l'emploi direct de dissolvants des calculs vésicaux, et à proposer, comme moyen d'introduction des médicaments, la formation d'atmosphères artificielles, au sein desquelles serait plongé le malade : il serait facile d'instituer un nombre convenable d'expériences, tant sur l'homme que sur les animaux, dans le but de préciser le degré d'irritation locale, que produiraient les substances médicamenteuses, susceptibles d'être amenées à l'état de vapeur, soit isolément, soit par l'intermède de l'eau : les faits nombreux de fâcheux accidents produits par les vapeurs mercurielles, arsénicales, cyanhydriques, alcooliques ou hydrosulfureuses, tout en prouvant la puissance absorbante de la muqueuse des voies aériennes, font prévoir qu'il serait possible d'en régler l'action, et de l'appliquer au traitement des maladies.

Vient-on à comparer entre elles les membranes muqueuses bronchique et stomacale, on trouve encore dans les résultats une différence considérable ; le physiologiste, que nous venons de citer, nous en fournit la preuve, dans ses curieuses expériences : un *demi*

(48) Ségalas, Lettres sur quelques points de Physiol. *Arch. gén. de Méd.*, 1re série, t. VI, p. 297.

Il faut observer que l'injection d'un verre d'eau pure dans les bronches d'un chien ne donne lieu à aucun accident.

grain d'extrait de noix vomique suffit, nous dit-il, pour tuer un très gros chien, en moins de deux minutes, quand il est injecté dans les bronches : et *deux grains*, portés dans l'estomac, chez un animal beaucoup plus faible, ne donnent lieu à aucun effet sensible (49).

Pour ce qui est des diverses portions de la membrane muqueuse gastro-intestinale, la faculté absorbante, qui leur est dévolue, est loin d'être partout la même; et, en ne considérant ici que l'estomac, par opposition au rectum, nous rappelerons cette opinion émise par M. Orfila, en conséquence de ses expériences sur les animaux, que les préparations opiacées sont moins actives, à égalité de dose, quand on les prend par la bouche qu'en lavement (50) : bien entendu que celui-ci est supposé n'être pas rendu; autrement, il n'y aurait plus de parité : peut-être est-ce à cette dernière circonstance qu'il faut attribuer l'opinion contraire de M. Christison (51)? Peut-être aussi la puissance assimilatrice de l'estomac est-elle plus stimulée et partant plus appréciable, en présence de doses capables de produire l'empoisonnement, tandis qu'il n'en serait plus ainsi à dose médicinale; et, dans ce cas particulier, l'activité plus grande de la faculté absorbante de ce viscère donnerait gain de cause aux médecins qui adoptent l'opinion du toxicologiste anglais.

(49) *Loc. cit.*, p. 297, en note.

(50) *Toxic. gén.*, t. II, p. 81.

(51) *Loc. cit.*, p. 664.

semble résulter des faits présentés plus haut que leur emploi, réglé d'après la confiance qu'elles méritent, doit être au moins fort limité.

L'infusion des médicaments dans les veines date de l'époque de la découverte de la circulation : imaginée à peu près simultanément par Wren, Elshots, Major, Fracassatus, etc., elle fut expérimentée d'abord sur les animaux, puis enfin sur l'homme. Les vomitifs, les purgatifs, les acides, le sublimé corrosif, l'acide arsénieux, etc., furent essayés tour à tour, et offrirent, dès les premiers essais, les altérations fonctionnelles ou organiques qui caractérisent leur mélange immédiat avec le sang (54). Malgré les louanges que les inventeurs attribuaient à ce mode d'application des agents médicamenteux, on ne tarda pas à l'abandonner. Dans ces dernières années l'attention ayant été reportée sur ce point de la science par les recherches de MM. Prévost et Dumas sur le sang et la circulation, des médecins anglais, pendant l'épidémie du choléra, imaginèrent de pratiquer l'injection dans les veines de leurs malades d'un sérum artificiel, et prétendirent en avoir obtenu de grands succès. M. Magendie fut moins heureux, mais il pense que cette différence de résultats doit être attribuée à ce que ses malades étaient arrivés à une époque trop avancée de la maladie (55).

Il est à propos de faire observer que les effets produits par les médicaments sont quelquefois diffé-

(54) Etmuller, *De chirurg. infus.* (Opp. t. II, p. 2.)

(55) *Leçons sur le Sang*, faisánt suite aux leçons sur les phénomènes de la vie, t. IV, p. 136.

rents, quand on les mêle directement au sang, de ce qu'ils se montrent lorsqu'ils y pénètrent par voie d'absorption. On sait, par exemple, qu'entre autres phénomènes qui succèdent à l'emploi des préparations mercurielles à haute dose, la fluidification du sang n'est pas un des moins constants. M. Ollivier (d'Angers), dans ses expériences sur le cyanure de mercure, l'a rencontrée chez ceux des animaux qui avaient reçu ce composé dans l'estomac ou dans le tissu cellulaire, tandis que le sang était coagulé chez le chien soumis à l'injection dans la veine (56). Dans le résumé des observations et des expériences qui ont trait à l'action du sublimé corrosif, M. Orfila fait remarquer que ce corps, appliqué à l'extérieur, et porté, par absorption, dans le torrent de la circulation, exerce son action délétère sur le cœur et le canal digestif, tandis qu'il paraît agir spécialement sur les poumons lorsqu'il est injecté dans les veines (57). Nous sera-t-il permis d'emprunter, à l'appui de notre proposition, un des faits les plus extraordinaires de la toxicologie? Qui ne sait que le venin de la vipère, le virus rabbique, etc., peuvent être impunément introduits, à haute dose, dans le canal intestinal, tandis que mis en contact immédiat avec le sang, en proportion imperceptible, ils produisent leurs formidables effets? A ce propos, M. Christison fait une observation qui nous semble exacte, bien que nous n'ayons pas pu la véri-

(56) *Toxic. gén.*, t. I, p. 333.
(57) *Loc. cit.*, t. II, p. 287-288.

fier dans tous ses détails. La différence du tissu qui reçoit la substance active, a peu d'influence pour les matières minérales; elle modifie puissamment l'action de celles qui sont d'origine animale, enfin les préparations végétales tiennent, sous ce rapport, le milieu entre les unes et les autres (58).

Terminons ce sujet par une remarque empruntée à M. Ségalas (59). Les composés qui agissent directement sur le système nerveux produisent plus rapidement leurs effets quand on les porte à l'état liquide dans les bronches, que quand on les injecte sous la même forme dans les veines. Cette remarque, qui pourrait peut-être recevoir plus d'extension, jointe aux inconvénients inséparables du procédé opératoire en lui-même, rendent suffisamment raison de l'abandon dans lequel est tombée cette méthode, qui semblerait tout au plus pouvoir convenir à quelques cas désespérés, comme celui de cet hydrophobe chez lequel M. Magendie exécuta une injection d'eau dans les veines, opération qui fut suivie d'un amendement passager dans les symptômes. Dupuytren, en 1814, avait déjà fait une semblable tentative dans un cas du même genre, avec l'eau de laurier-cerise.

Quoi qu'il en soit, l'abandon dans la pratique médicale de l'infusion directe des médicaments chez l'homme, a enlevé la majeure partie de l'intérêt qui s'attache à ce mode d'introduction, pratiqué chez les

(58) *Loc. cit.*, p. 26.

(59) *Arch. de méd.*, loc. cit., p. 297.

animaux, lorsqu'on l'envisage sous le point de vue thérapeutique.

Action élective des médicaments. Une des propriétés les plus curieuses qui nous aient été révélées par l'action physiologique des divers agents médicamenteux, c'est, sans contredit, cette appropriation à un ou plusieurs organes de l'économie, qui caractérise la plupart d'entre eux. L'observation clinique avait constaté ce fait depuis longtemps il est vrai; mais l'expérimentation sur l'homme et sur les animaux lui a donné une valeur beaucoup plus grande sous le rapport des applications thérapeutiques. Dans une question de généralités, du genre de celle que nous développons ici, c'est pour nous une nécessité absolue de nous borner à citer quelques exemples de chaque cas particulier.

Un grand nombre de médicaments portent spécialement leur action sur le système nerveux : la plupart d'entre eux sur le cerveau, quelques uns seulement sur la moelle épinière : à la première section appartiennent l'acide cyanhydrique, l'opium, les solanées vireuses, et à la seconde les strychnos : enfin, il en est qui agissent sur l'un et l'autre de ces organes. Dans des recherches spéciales sur ce point de la science, M. Flourens avait cru pouvoir aller au delà de cette localisation générale : suivant ce physiologiste, l'opium, la jusquiame, la laitue vireuse, etc., agiraient *exclusivement* sur les lobes cérébraux; la belladone sur les tubercules quadrijumeaux; l'alcool sur le cervelet; ces médicaments produiraient des effusions

sanguines circonscrites, visibles à travers les os du crâne, et ayant leur siége dans le sinus veineux correspondant à la partie cerébrale affectée (60). Ces assertions auraient besoin d'être étayées par de nouvelles recherches : en effet, Cuvier a reconnu depuis que la coloration en rouge, signalée par M. Flourens, est bornée à la paroi osseuse, et qu'on ne la retrouve pas d'une manière bien marquée sur le cerveau (61). Et de plus, les autopsies que l'on a eu occasion de faire des individus qui avaient succombé à l'empoisonnement par les préparations opiacées, n'ont pas confirmé les vues que nous venons d'indiquer.

Il n'en est pas de même des résultats annoncés par MM. Magendie et Delile, relativement à l'action élective des *strychnos* sur la moelle épinière : la découverte de la strychnine et de la brucine n'a modifié en rien les conclusions tirées de leurs expériences par ces physiologistes ; les doses seules ont dû être changées; mais la nature des effets est restée la même (62).

Que des médicaments aient une action spéciale sur le cœur, c'est ce dont il n'est pas permis de douter, depuis la publication des recherches de Brodie (63). Ce physiologiste a vu que lorsqu'on injecte une solution de tabac dans quelque partie du corps que ce soit, il en résulte bientôt un grand affaiblissement et une

(60) *Rech. expérim. sur les propr. et les fonct. du système nerveux*, 1824, p. 263.

(61) *Toxic. gén.*, t. II, p. 69.

(62) *Loc. cit.*

(63) *Philosoph. trans.*, 1811, p. 178.

extrême dépression du pouls : si l'on fait l'autopsie aussitôt après la mort, on trouve le cœur distendu par le sang et paralysé à ce point qu'il est insensible à l'irritation galvanique elle-même : le ventricule gauche est rempli de sang *rouge* : enfin les autres muscles volontaires ne sont pas moins irritables que dans les autres genres de mort. L'acide oxalique offre un phénomène de même espèce : MM. Christison et Coindet ont vu souvent que chez les animaux qu'ils avaient tués au moyen de cet acide, tandis que le cœur, immédiatement après la mort, était complétement paralysé et dépourvu d'irritabilité, les intestins et les muscles volontaires entraient avec force en contraction, sous la seule influence du contact de l'air (64).

Parmi les médicaments dont le thérapeutiste peut disposer pour modérer les mouvements du cœur, la digitale est le plus renommé: cependant l'expérimentation physiologique a pu seule nous éclairer sur la véritable action de cette substance. Voici en quels termes M. Joerg rend compte des résultats qui ont été observés par ses collègues et par lui : « La digitale pourprée a pour effet primitif d'exciter les appareils sensitif, digestif et génito-urinaire, et pour effet secondaire, de déprimer l'activité du système circulatoire..... elle rend le pouls petit, et le ralentit lorsqu'il va trop vite. Chez tous les membres de la société, cet effet dépressif ne se manifesta qu'après que ce médicament eut produit ses effets

(64) *Edinb. med. and surgic. Journal*, t. XIX, p. 163.

» excitants.... La décoction de la digitale pourprée
» est la préparation dont les effets se rapprochent le
» plus de ceux de l'herbe en poudre: l'infusion et la
» teinture sont moins fortes.... Si la digitale pourprée
» a fait beaucoup de mal, ce n'est pas tant pour avoir
» été donnée dans des cas inappropriés, que pour
» avoir été administrée à des intervalles trop rappro-
» chés.... L'action du médicament se prolonge pen-
» dant 12, 24 et 48 heures. Il ne faut donc le donner
» que toutes les 12, 24 et 48 heures, de crainte d'en
» troubler, changer ou accroître les effets (65). »

Voici maintenant les conclusions que tire M. Joret de ses observations sur l'homme malade: « Dans la
» grande majorité des cas, la digitale employée en
» poudre, en extrait aqueux, et surtout en infusion,
» exerce une action irritante sur les organes digestifs:
» ..... La propriété qu'a la digitale de ralentir le
» pouls ne peut pas être contestée.... La respiration
» peut être heureusement influencée par l'emploi de
» la digitale.... Rarement on observe un trouble
» bien marqué du système nerveux à la suite de l'ad-
» ministration de la digitale....La vertu hydragogue
» que bien des auteurs ont attribuée à la digitale se
» trouve confirmée par nos observations (66). » Rappelons ce que nous avons déjà dit, que, d'après le même auteur, les extraits éthéré ou alcoolique sont infidèles, que l'infusion est la préparation la plus ac-

(65) *Journ. des Progr.*, t. II, 2e série, p. 24 (1830).
(66) *Archiv. gén. de méd.*, 2e série, t. IV, p. 408.

tive, et que la poudre est plus irritante que l'extrait aqueux.

En comparant ces résultats, on y trouve, non pas une identité absolue, mais une similitude assez grande pour croire que les petites différences peuvent être attribuées à cette double cause, que les observations avaient lieu, dans un cas, sur des individus sains, et, dans l'autre, sur des malades ; et que les préparations de digitale sont toujours plus ou moins inégales dans leur degré d'énergie (67).

Il est des médicaments qui agissent sur le poumon, mais nous n'en connaissons pas qui n'agissent que sur lui. L'inflammation, signalée par M. Magendie, dans le poumon des animaux empoisonnés par l'émétique (68), aussi bien que celle qui, suivant M. Gaspard, apparaît dans le même organe à la suite de l'injection du mercure dans les vaisseaux sanguins, s'accompagne de lésions plus ou moins graves dans d'autres organes (69). On peut dire aussi, d'une manière générale, que toutes les substances qui sont irritantes à un certain degré, influent plus ou moins directement sur la respiration, comme nous venons de le voir en particulier pour la digitale.

(67) *From what I have observed in the course of their medicinal employment, I conceive few powders retain the active properties of the leaves, and even not many tinctures.* Christison, *loc. cit.*, p. 795.

(68) Mémoire sur l'émétique. *Bull. de la Société philomat.* 1812-1813, p. 361.

(69) *Journ. de Physiol. expér.*, t. I, 1821.

Les voies digestives ont, aussi bien que les autres organes, leurs médicaments spéciaux. Le mercure porte, on le sait, son action sur la muqueuse buccale Les émétiques ont la propriété de déterminer les contractions simultanées de l'estomac, du diaphragme et des muscles abdominaux, en même temps qu'ils augmentent les sécrétions gastrique, biliaire et pancréatique. Les purgatifs enfin excitent la sensibilité de l'intestin, en activent la sécrétion, etc. Ce qui prouve l'action élective des médicaments de ces diverses classes, c'est qu'ils produisent constamment, à peu d'exceptions près, les mêmes modifications physiologiques, quelle que soit la voie par laquelle ils ont été introduits dans l'économie. L'émétique, déposé dans l'estomac, injecté dans les veines, détermine les mêmes effets; il en est de même des mercuriaux aussi bien que des évacuants.

Mais on peut pousser plus loin l'étude de cette spécialité d'action, en particulier pour les médicaments, qui donnent lieu à des évacuations alvines : on voit alors que les uns, comme la rhubarbe, agissent principalement sur le duodénum; d'autres, à la manière du séné, épuisent pour ainsi dire leur action sur les intestins grêles, tandis qu'il en est, comme l'aloès, qui, ayant traversé presque impunément la plus grande partie de la longueur du canal, une fois arrivés dans le gros intestin, et plus encore dans le rectum, développent un pouvoir irritant très énergique.

Dans quelques cas, les effets sont multiples; avec la scammonée, par exemple, les traces d'inflamma-

tion se remarquent surtout à la réunion du duodénum avec l'estomac, et dans le voisinage du rectum (70).

Relativement aux fonctions du foie, voici un fait que nous tenons de M. le docteur Gilbert, qui a longtemps vécu dans les colonies : un habitant de St-Domingue, qui élevait beaucoup de porcs pour les saler, remarqua que plusieurs de ces animaux avaient le foie d'un très petit volume ; à force de recherches, il s'aperçut que cette particularité ne se montrait que chez ceux de ces animaux qui buvaient habituellement dans une auge faite de bois de sapotillier (*Sapota Achras*. Linn.) Cette découverte, qui ne date que de la fin du dernier siècle, se propagea, et l'on commençait à employer l'infusion de sapotillier contre les affections du foie, si fréquentes dans les colonies, lorsque le pays fut bouleversé par la révolution. Il serait peu probable qu'un pareil fait restât sans application, si l'authencité en était bien constatée.

L'influence de certaines substances sur les voies urinaires est tellement connue, que tous les auteurs admettent une médication diurétique. Il est, en effet, quelques agents qui jouissent, à un degré élevé, de la propriété de produire une plus grande activité dans les fonctions du rein ; mais leur nombre est beaucoup plus limité qu'on ne le croit généralement : il n'y a, dit M. Woehler, de vraiment dignes d'être appelés du nom de diurétiques, que les médicaments qui joi-

(70) Ollivier d'Angers. *Arch. gén. de méd.*, 1re série, t. XVI, p. 141.

gnent à la propriété d'augmenter la sécrétion rénale, celle de passer en même temps dans l'urine (71). Le nitrate de potasse peut servir d'exemple : mais, ainsi que Joerg l'a montré, son action sur l'homme sain ne se limite pas au rein ; il stimule encore avec force le tube digestif et la peau; celle-ci, toutefois, avec moins de constance.

N'oublions pas aussi que la sécrétion urinaire est d as un rapport intime avec celle d'autres organes, la peau, la muqueuse des voies aériennes, et la muqueuse gastro intestinale : La sueur ou la diarrhée se montrent-elles, la quantité d'urine est diminuée, sa couleur et sa composition subissent un changement frappant, mais qui ne manquerait pas d'induire en erreur, celui qui ne tiendrait pas compte des circonstances, qui ont amené ce changement : or, la secrétion solide de l'urine augmente et diminue avec la sécrétion liquide (72), de sorte que le froid humide détermine aussi bien un accroissement dans la proportion des principes salins que dans celle de l'eau, et que le contraire a naturellement lieu, à la suite des autres évacuations abondantes : l'action diurétique d'un médicament sera donc, comme l'a prouvé l'expérimentation sur l'homme sain, puissamment influencée par les circonstances extérieures.

(71) Expériences sur le passage des substances dans l'urine. *Journal des Progrès*, t. I et II.

(72) Chossat. Analyse physique de l'urine. *Journ. de Physiol. expérim.*, t. V, p. 67.

Ce que nous venons de dire sur la diurèse, s'applique entièrement à la diaphorèse, et le nombre des agents, qui ont une action réelle sur la secrétion cutanée, est beaucoup plus restreint qu'on ne le supposerait en voyant la longue énumération des médicaments décorés de l'épithète de diaphorétiques.

La dilatation de la pupille par la belladone, les contractions de l'utérus sous l'influence du seigle ergoté, la stimulation des organes génitaux par les cantharides, sont les derniers exemples que nous citerons de l'action élective des médicaments; mais, nous ferons observer, en terminant, que la puissance physiologique de ces agents ne s'épuise jamais toute entière sur l'organe qu'elle va influencer; cet effet local s'accompagne toujours d'une modification générale plus ou moins intense.

Des incompatibilités physiologiques. Sous cette dénomination, nous entendons les associations de substances médicamenteuses douées d'une énergie plus ou moins grande, quand on les administre isolément, et qui, réunies, n'ont plus qu'un effet peu marqué, et même nul, si les doses ont été convenablement observées : il est d'ailleurs bien entendu que, dans ce cas, aucune réaction chimique connue ne peut être invoquée, pour rendre raison du changement survenu dans l'action physiologique.

L'exemple le plus extraordinaire de ce genre de phénomène nous est offert par MM. Pelletier et Caventou : dans les expériences qu'ils tentèrent, pour apprécier l'action de la strychnine sur les animaux, ils avaient

reconnu qu'un quart de grain d'un sel de cet alcaloïde suffisait pour faire périr un lapin, en cinq minutes, dans des accès de tétanos; ils voulurent savoir si, par l'administration simultanée de ce violent poison, avec les préparations opiacées, celles-ci n'en contrebalanceraient pas les effets : ils firent un mélange d'un *quart de grain* de strychnine avec *six grains* de morphine ; le tout, dissous dans l'acétique fut administré à un lapin : *il ne se manifesta pas d'attaque tétanique, et l'animal, bien portant, au bout de trois jours, a servi à d'autres expériences*. Avec deux grains de morphine, la première attaque de tétanos a eu lieu au bout d'une heure seulement : elle fut suivie d'un calme qu'interrompit une seconde secousse. Le soir, l'animal mangeait bien; cependant il succomba dans la nuit. Le quart de grain d'acétate de strychnine, associé à dix grains de sel de morphine, a été suivi, après trois minutes, d'une attaque faible, mais prolongée, et limitée aux pattes et à la poitrine : le train de derrière semblait immobile et comme paralysé. Enfin, un quart de grain de strychnine mêlé à douze grains d'extrait gommeux d'opium a causé, au bout d'un quart d'heure, un accès tétanique assez violent : l'animal y résista. Plus tard, accès moins fort, l'animal mangea, sembla ensuite s'assoupir ; le lendemain il était mort. (73).

Ce dernier fait ressemble parfaitement à celui dans lequel la morphine fut donnée à la dose de deux

(73) Mémoire sur un nouvel alcali végétal, etc. *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. X, p. 142.

grains : en sorte, qu'en rapprochant les trois autres expériences, on croirait presque qu'à dix grains, la morphine était en excès; que la dose en était insuffisante à deux grains, et qu'à six, elle était dans la proportion la plus convenable, pour opérér une *neutralisation physiologique* parfaite.

Nous nous bornerons à ces exemples, en exprimant le désir de voir des recherches dirigées de ce côté : peut-être trouvera-t-on, en suivant cette voie, la solution de plus d'un problème thérapeutique?

TROISIÈME SECTION.

APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES MALADIES DES INDUCTIONS FOURNIES PAR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS.

Nous rangerons les applications que l'on peut faire des données précédentes à la curation des maladies, sous les quatre chefs qui suivent :

1° Traitement de l'empoisonnement.

2° Explication rationnelle de la thérapeutique empirique.

3° Indications des substances médicamenteuses.

4° Contr'indications de ces mêmes substances.

Traitement de l'empoisonnement. S'il se trouve des

cas dans lesquels l'action physiologique des médicaments puisse être invoquée avec fruit, ce sont, certainement, ceux qui ont trait à l'empoisonnement : croit-on par exemple, qu'il suffisait de savoir que le sulfate de soude transforme l'acétate de plomb en sulfate insoluble, pour le proposer comme contre poison de ce dernier : ne fallait-il pas encore que l'expérience prouvât l'innocuité de la nouvelle préparation saturnine? Bien que l'ammoniaque atténue, dans une certaine limite, en se combinant avec lui, les redoutables effets de l'acide cyanhydrique, les recherches sur les animaux ont pu seules expliquer son insuffisance, en montrant que le nouveau composé a, par lui-même, une puissance toxique très énergique.

D'après l'influence qu'exerce la pléthore sur l'absorption des agents médicamenteux, il était rationnel de chercher dans cet état, créé artificiellement, un obstacle à l'introduction des matières vénéneuses dans l'économie : c'est aussi, par cette voie d'induction, que M. Vernière est arrivé à proposer l'injection de l'eau dans les veines des individus, victimes d'empoisonnement traumatique. Avant de rien publier à ce sujet, l'auteur en a appelé à l'expérimentation : sur une blessure faite à la patte d'un jeune chien, il appliqua trois grains d'extrait alcoolique de noix vomique : aussitôt après, il plaça une ligature un peu au dessus de l'articulation huméro-cubitale du membre empoisonné : il injecta ensuite lentement, par la veine jugulaire, autant d'eau tiède que l'animal put en supporter, sans que ses fonctions parûssent en

souffrir : il enleva alors la ligature ; l'animal resta fort paisible pendant une demi-heure : après ce laps de temps, la ligature fut remise en place, et serrée de manière à n'interrompre que la circulation veineuse. La veine principale du membre fut ouverte immédiatement au dessous de la ligature, et le sang fut recueilli dans une capsule. La plaie empoisonnée ayant été lavée, on laissa couler encore un peu de sang : la ligature fut enfin enlevée et l'animal rendu à la liberté : aucun accident ne s'est montré, et huit jours après l'animal se portait à merveille (68).

Ces divers exemples suffisent pour montrer l'opportunité de la première subdivision que nous avons admise.

Explication rationnelle de la thérapeutique empirique. A mesure que le cercle des faits purement empiriques ira en se rétrécissant, la médecine tendra de plus en plus à prendre rang parmi les sciences exactes. Sous ce point de vue, on ne peut méconnaître l'avantage qui s'attache à l'application rationnelle de la thérapeutique empirique : un exemple rendra cette proposition plus claire : à tous ces lithontriptiques tant vantés autrefois, et qui n'étaient après tout que de la chaux ou quelque autre alcali provenant d'une origine plus ou moins bizarre, la chimie a substitué le bicarbonate de soude, plus constant dans sa nature et dans ses effets : l'étude de l'action physiologique des sels

(68) *Journ. des Prog.*, t. III, 1re série, p. 121.

végétaux, à base de soude ou de potasse, a montré que ces sels passaient dans l'urine en se décomposant, et qu'ils s'y retrouvaient sous la forme de carbonate (69) ; cette observation a pu conduire à un double résultat; d'abord elle a permis de concevoir comment certains fruits, les cerises, par exemple, avaient pu être conseillés contre la *diathèse urique* générale (*goutte*) (70), ou locale (*calculs*); ensuite elle a fourni le moyen de s'affranchir de la nécessité d'employer les carbonates alcalins, dont l'usage prolongé finit par fatiguer l'estomac, et de les remplacer par les sels végétaux des mêmes bases, qui n'ont aucun inconvénient pour les organes digestifs. Le docteur Chelius, ayant ouï parler de ces faits, conseilla à un malade qui, depuis longtemps, rendait des graviers en urinant, de manger tous les jours une grande quantité de cerises. Les graviers disparurent bientôt entièrement des urines du malade; celles-ci redevinrent normales et ne déposèrent plus d'acide urique.

Les exemples curieux que nous avons cités, de la neutralisation des effets de la strychnine par la morphine, peuvent se ranger encore dans la même série d'applications.

Indications. Nos connaissances sur les rapports qui lient entre eux l'état de santé et l'état de maladie, sont des plus limitées. Il est certaines affections dans les-

(69) Woehler. Exposé sur le passage des substances dans l'urine. *Journ. des Progr.*, t. I, p. 41.

(70) On sait que Linné, en proie depuis longtemps à cette maladie, s'en est guéri par l'usage des fraises.

quelles le rôle de médecin se borne, leur marche étant supposée régulière, à assister, comme témoin, à toutes les phases de leur développement et de leur disparition: telles sont les fièvres éruptives. D'autres fois, si nous pouvons apprécier le changement matériel survenu dans les organes, les modifications imprimées à la vie en elle-même, par la cause influente, nous échappent complétement: la pneumonie peut être prise pour exemple. Qui ne sait que, pour cette affection, comme pour toutes celles qui apparaissent spontanément, il faut qu'à l'action extérieure, plus ou moins énergique, une disposition intérieure vienne se joindre. Or, c'est cet état particulier de la vie qui se dérobe à nos recherches, et c'est lui que nous aurions le plus d'intérêt à connaître, puisqu'il nous permettrait de saisir dans tous ses degrés la transition de l'état sain à l'état morbide. Qu'une substance irritante quelconque soit portée sur un point d'un tissu vivant, on verra, sous son influence, la circulation s'accélérer, le sang affluer vers la partie irritée, la congestionner: puis la congestion s'étendre, une stase se former au foyer, d'abord circonscrite, puis de plus en plus large. Bientôt d'autres apparaîtront, grandes et multipliées, les troubles périphériques s'étendront, le système circulatoire sera envahi en totalité, et la fièvre s'allumera(71). Ici, nous assistons à la naissance de la maladie; nous la voyons poindre, et nous suivons pas à pas

(71) Kaltenbrunner. Expér. sur l'état du sang et des vaiss. dans l'inflammation. *Journ. des Progr.*, t. VIII, p. 49.

tous ses progrès : nous pouvons même l'arrêter dans sa marche, en faisant disparaître l'agent irritant dont la présence entraîne le trouble dans les actions vitales. Il n'en est plus de même dans les maladies qui se montrent spontanément en nous : les liens qui unissent la cause et l'effet, le froid et la phlegmasie pulmonaire ne sont point appréciables pour nous.

Cette ignorance, on le conçoit aisément, est la principale cause de l'incertitude qui règne dans l'emploi des moyens thérapeutiques; elle nous réduit trop souvent à ne faire, pour ainsi dire, qu'une médecine de symptômes : aussi les inductions que l'on peut tirer, pour le traitement des maladies, de l'action physiologique des médicaments, se ressentent-elles du vague de nos connaissances en pathogénie : prenons pour exemple le cas le plus tranché qui se présente à notre mémoire : on se rappelle que ce furent les expériences de MM. Delile et Magendie, qui conduisirent M. Fouquier (72) à employer ce médicament contre la paralysie : certes, jamais induction ne fut plus judicieuse; d'un côté, immobilité, insensibilité, de l'autre, faculté de produire des mouvements énergiques et accompagnés de vives douleurs; et cependant, ce n'est qu'après l'avoir expérimenté sur l'homme malade que cet habile médecin a pu fixer les cas dans lesquels ce médicament pouvait être mis utilement en usage. Graces à ses recherches et à celles de M. Andral sur la strychnine et la brucine (73), on sait aujour-

(72) *Bullet. de la Facult. de méd. de Paris*, t. V.

(73) *Journ. de Physiol. expér.*, t. III.

d'hui que le succès ne peut être espéré dans les cas où la paralysie est liée à un état phlegmasique des centres nerveux et de la moelle épinière, en particulier : qu'au contraire, il y a des chances de réussite quand la maladie dépend de toute autre cause, telle que la masturbation, l'abus des plaisirs vénériens, l'action du plomb sur l'économie, etc.

N'est-ils pas évident ici que, sans les progrès de l'anatomie pathologique et de l'observation clinique, nous aurions aujourd'hui un médicament de plus à ajouter à la liste déjà trop nombreuse de ceux qui guérissent ou ne guérissent pas, bien qu'on les dirige toujours contre la même série de symptômes : c'est qu'aussi on ne doit pas oublier que les mêmes lésions fonctionnelles peuvent dépendre de modifications organiques ou *vitales* (74) fort différentes : ce sont ces dernières qu'il serait important de connaître pour appliquer convenablement les agents modificateurs.

Notre manière de procéder aujourd'hui en thérapeutique se réduit donc à ceci : l'indication nous paraissant bien établie qu'il faut déterminer des évacuations alvines, nous choisissons, d'après les données fournies par l'expérimentation physiologique, celui

(74) Nous employons cette expression afin d'éviter une périphrase, et pour ne pas interrompre le fil de notre discours. Nous avons déjà dit que dans les névroses, par exemple, les altérations matérielles, quelque probables qu'elles soient, nous échappent, et cependant quelle variété de symptômes nous présentent ces maladies ! Il est certain que nous ignorons ici en quoi *la vie* a été troublée.

de tous les médicaments aptes à produire l'effet désiré, qui est le plus en rapport avec l'état du malade : ainsi, dans le cas de dyssenterie, nous prendrons l'ipecacuanha, et nous éviterons soigneusement l'aloës, etc.

Telle n'est pas la marche suivie par les sectateurs de la doctrine du *contre stimulisme* : ils vont attaquer directement la modification *vitale* qui produit la maladie : et, comme pour Rasori et ses disciples, il n'y a que deux diathèses, celle de *stimulus*, ou accroissement d'action vitale, et celle de *contre-stimulus* ou diminution de cette action, il n'y a aussi que deux modifications physiologiques possibles, *l'hypersthénie* et *l'hyposthénie*; auxquelles correspondent deux ordres de médicaments, les *hypersthénisants* et les *hyposthénisants*. L'étude de l'action physiologique de ces médicaments consiste à les classer, suivant qu'ils agissent sur le cœur et les vaisseaux, le cerveau, la moëlle, etc. en *cardiaco-vasculaires*, *céphaliques*, *spinaux*, etc., et celle de la thérapeutique, à combattre les effets des causes morbides par l'application de remèdes doués de propriétés *dynamiques* contraires (75).

Les thérapeutistes italiens, qui suivent ces errements, apportent à l'appui une foule de faits et d'expériences. Il ne nous est pas possible de les consigner

(75) Voyez *Trattato filosofico-sperimentale dei soccorsi terapeutici*, etc., del dott. Giacom. Giacomini. Padova, 1833-1836, 4 vol. in-8.

La thérapeutique italienne admet une troisième classe de médicaments, les *spécifiques* ou *empiriques*, qui doivent être étrangers à l'objet de cette dissertation.

ici. Il nous suffira de faire remarquer que l'exemple, que nous avons cité, d'après MM. Pelletier et Caventou, comme appartenant aux *incompatibilités physiologiques*, viendrait appuyer cette manière de voir, la strychnine étant comptée parmi les médicaments contre-stimulants des centres nerveux, et la morphine, au contraire, au nombre des stimulants de ces mêmes organes.

Les considérations abrégées dans lesquelles nous venons d'entrer, suffisent pour faire apprécier toute l'importance des recherches dirigées dans cette voie.

Contr'indications. Les inductions que nous pouvons tirer, sous le rapport des contr'indications, des connaissances que nous avons acquises par l'expérimentation physiologique des médicaments, moins circonscrites peut-être que celles qui ont trait aux indications, sont encore assez limitées. Nous leur appliquerons donc les raisonnements que nous avons présentés au sujet de celles-ci.

Toutefois, nous citerons quelques exemples de ce genre d'inductions, pour donner une idée de leur importance.

On doit être extrêmement réservé dans l'emploi des narcotiques chez les jeunes sujets. Souvent des doses minimes d'opium, administrées à des enfants, ont amené les malheurs les plus déplorables. Le docteur Simpson fit prendre à un enfant robuste de quatorze mois une mixture d'eau de chaux contenant *trois gouttes* de laudanum, pour arrêter une diarrhée. Le coma et les convulsions se déclarèrent presque aussi-

tôt, et le petit malade mourut en six heures. Le médecin s'assura qu'il n'y avait pas eu d'erreur de la part du pharmacien (76).

On peut conclure des expériences de Joerg que, malgré les propriétés diurétiques du nitrate de potasse, on devra se garder de le prescrire dans le cas d'inflammations gastro-intestinales et génito-urinaires : il est encore contr'indiqué lorsque la peau est le siége d'une irritation même légère (77).

Enfin, à raison des effets primitifs de la digitale, qui excite les appareils sensitif, digestif et génito-urinaire, et n'a que secondairement une action dépressive sur l'appareil circulatoire, on évitera d'y avoir recours dans la coqueluche, l'hydrocéphale aiguë, et en général dans tous les épanchements séreux dépendant d'un état inflammatoire; tandis qu'elle pourra être salutaire, alors que la faiblesse de l'appareil urinaire est accompagnée d'un défaut d'activité du canal intestinal : quant à son administration dans le cas de maladie du cœur, elle n'est permise qu'autant que cet organe n'est point affecté d'inflammation aiguë : M. Joerg va même jusqu'à penser que dans les vices organiques de ce viscère, l'action dépressive que ce médicament exerce sur le cœur et les vaisseaux doit être souvent inutile et quelquefois même nuisible (78).

(76) Christison, *loc. cit.*, p. 658. Le même auteur assure que rarement le calomel produit la salivation, chez les jeunes sujets, et que toute son action se porte sur le tube digestif.

(77) *Loc. cit.*, p. 108.

(78) *Journ. des Progr.*, t. XX, p. 26.

En résumé, les inductions que l'on peut tirer de l'action physiologique des médicaments, sont multipliées et d'une haute importance : celles qui ont trait aux qualités du médicament lui-même, offrent en général plus de certitude que les autres ; viennent ensuite celles qui sont relatives aux âges, au sexe, à la constitution, aux tempéraments, à l'habitude, etc., aux organes qui en éprouvent les plus grandes modifications dans leurs fonctions, etc.

Pour ce qui est de l'application au traitement des maladies, les renseignements fournis par l'expérimentation physiologique des médicaments ont besoin, tout précieux qu'ils sont, d'être fécondés par l'observation clinique.

FIN.